

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C. 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

| | |
|--|--|
| Date of mailing (day/month/year) 04 October 2000 (04.10.00) | |
| International application No. PCT/DE00/00365 | Applicant's or agent's file reference K 2/94 Wd |
| International filing date (day/month/year) 04 February 2000 (04.02.00) | Priority date (day/month/year) 05 February 1999 (05.02.99) |
| Applicant MATYSIAK, Stefan | |

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

30 August 2000 (30.08.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

| | |
|--|---|
| <p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p> | <p>Authorized officer Henrik Nyberg</p> <p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p> |
|--|---|

the 'information' and 'communication' fields. The 'information' field is defined as:

...the study of the nature, sources, uses, and management of information, and the study of the communication of information. (p. 1)

The 'communication' field is defined as:

...the study of the nature, sources, uses, and management of communication, and the study of the communication of information. (p. 1)

The 'information science' field is defined as:

...the study of the nature, sources, uses, and management of information, and the study of the communication of information. (p. 1)

The 'information studies' field is defined as:

...the study of the nature, sources, uses, and management of information, and the study of the communication of information. (p. 1)

The 'information technology' field is defined as:

...the study of the nature, sources, uses, and management of information, and the study of the communication of information. (p. 1)

The 'information systems' field is defined as:

...the study of the nature, sources, uses, and management of information, and the study of the communication of information. (p. 1)

The 'information science' field is defined as:

...the study of the nature, sources, uses, and management of information, and the study of the communication of information. (p. 1)

The 'information studies' field is defined as:

...the study of the nature, sources, uses, and management of information, and the study of the communication of information. (p. 1)

The 'information technology' field is defined as:

...the study of the nature, sources, uses, and management of information, and the study of the communication of information. (p. 1)

The 'information systems' field is defined as:

...the study of the nature, sources, uses, and management of information, and the study of the communication of information. (p. 1)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

| | | |
|---|--|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts K 2794 Wd | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5 | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/DE 00/ 00365 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 04/02/2000 | (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 05/02/1999 |
| Anmelder DEUTSCHES KREISFORSCHUNGSZENTRUM | | |

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 1

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☒ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/00365

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 B01J19/00 B01L3/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B01J B01L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, COMPENDEX, INSPEC

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A | US 5 108 603 A (SCHUETTE MICHAEL W) 28. April 1992 (1992-04-28) das ganze Dokument | 1-12 |
| A | GB 2 246 081 A (BIO RAD LABORATORIES) 22. Januar 1992 (1992-01-22) Seite 4, Zeile 5 -Seite 6, Zeile 19; Abbildung 1 | 1-12 |
| A | US 4 493 815 A (FERNWOOD GEORGE G ET AL) 15. Januar 1985 (1985-01-15) das ganze Dokument | 1-12 |
| A | US 5 624 815 A (EVANS CHRISTOPHER T ET AL) 29. April 1997 (1997-04-29) Spalte 5, Zeile 50 -Spalte 6, Zeile 10; Abbildung 1 | 1-12 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. Juni 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27/06/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2290 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Veefkind, V



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/00365

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|--|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| A ✓ | US 4 990 442 A (DEL CAMPO G B) 5. Februar 1991 (1991-02-05) Zusammenfassung; Ansprüche 1-26; Abbildungen 1,2 ----- | 10-12 |



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/00365

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------|-------------------------------|
| US 5108603 | A | 28-04-1992 | KEINE | | |
| GB 2246081 | A | 22-01-1992 | US | 5141719 A | 25-08-1992 |
| | | | CA | 2043633 A,C | 19-01-1992 |
| | | | DE | 4123874 A | 23-01-1992 |
| | | | FR | 2664825 A | 24-01-1992 |
| | | | IT | 1250493 B | 08-04-1995 |
| | | | JP | 4227032 A | 17-08-1992 |
| US 4493815 | A | 15-01-1985 | CA | 1210309 A | 26-08-1986 |
| | | | DE | 3425762 A | 14-02-1985 |
| | | | GB | 2143946 A,B | 20-02-1985 |
| | | | JP | 60043377 A | 07-03-1985 |
| US 5624815 | A | 29-04-1997 | AT | 135050 T | 15-03-1996 |
| | | | AU | 3761993 A | 21-10-1993 |
| | | | BR | 9306104 A | 18-11-1997 |
| | | | CA | 2131090 A | 21-09-1993 |
| | | | DE | 69301725 D | 11-04-1996 |
| | | | DE | 69301725 T | 25-07-1996 |
| | | | DK | 631634 T | 24-06-1996 |
| | | | EP | 0631634 A | 04-01-1995 |
| | | | ES | 2083853 T | 16-04-1996 |
| | | | FI | 944340 A | 19-09-1994 |
| | | | WO | 9319199 A | 30-09-1993 |
| | | | GR | 3019409 T | 30-06-1996 |
| | | | JP | 7509120 T | 12-10-1995 |
| | | | NO | 943477 A | 19-09-1994 |
| | | | NZ | 249934 A | 24-06-1997 |
| US 4990442 | A | 05-02-1991 | IT | 1206777 B | 03-05-1989 |
| | | | US | 5202432 A | 13-04-1993 |



HUBER & SCHÜSSLER

patentanwälte · patent attorneys



Huber & Schüssler · Truderinger Straße 246 · 81825 München

Europäisches Patent-
amt

80298 München

vorab per Fax. 0 Seiten

Truderinger Straße 246
D-81825 München

Tel.: +49 89 42 72 47 48

Fax: +49 89 42 72 47 49

huber.schuessler@t-online.de

Dr. Bernard Huber

Dipl.-Biologe

Dr. Andrea Schübler

Dipl.-Chemikerin

In Zusammenarbeit mit
Patentanwälten

Dr. Klaus Castell

Dipl.-Ingenieur

Martin Reuther

Dipl.-Physiker

Gutenbergstraße 12
52349 Düren

16. Februar 2001

Internationale Patentanmeldung PCT/DE00/00365
"Durchflußeinrichtung sowie ihre Verwendung zum ..."
Anmelder/Inhaber: Deutsches Krebsforschungszentrum
Unser Zeichen: K 2794 - sch / sch

Auf den Schriftlichen Bescheid gemäß Regel 66 PCT vom 17. November 2000.

In der Anlage werden in dreifacher Ausfertigung neue Patentansprüche 1-12 eingereicht. Um die Änderungen leichter sichtbar zu machen, wird auch ein Satz handschriftlich geänderte Patentansprüche eingereicht.

In Anspruch 1 wurde jetzt ein Wortlaut gewählt, der die Abfolge der Teile I - III festlegt.

Die Prüfungsstelle ist der Auffassung, daß nur eine Vorrichtung, die auch die Synthesemembran (Festphasenträger) gemäß Patentanspruch 2 enthält, die Aufgabe zu lösen vermag. Durch Aufnahme von Anspruch 2 würde aber nicht mehr der auf den Markt zu bringende Gegenstand unter Schutz gestellt, da dieser die Synthesemembran nicht enthalten wird. Die Synthesemembran wird erst vom Käufer individuell eingelegt. Außerdem bringt nicht die eingelegte Synthesemembran den Lösungsansatz für die Aufgabe, sondern der spezielle Aufbau der Vorrichtung, was in Anspruch 1 aber zweifelsfrei angegeben ist. Die Ausgestal-

HypoVereinsbank München
(BLZ 700 202 70)
4410 221 220

Deutsche Bank München
(BLZ 700 700 24)
4449 434



tung der Synthesemembran ist dabei relativ unbedeutend.

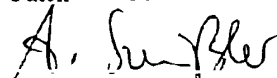
In den Ansprüchen 2, 10 und 12 wurde der Begriff "Polymere" gegen "Biopolymere" ausgetauscht. Diese Begriffswahl steht in Übereinstimmung mit der Definition in "Römpp Chemie Lexikon" (Kopie anbei).

In Anspruch 5 wurde der Klammerausdruck gestrichen.

Änderungen an der Beschreibung sollen erst nach Eintritt in die nationalen bzw. regionalen Phasen vorgenommen.

Dem Erhalt eines positiven Internationalen Vorläufigen Prüfungsbescheids (IPER) wird entgegengesehen.

Patentanwältin



Dr. Andrea Schüller

Anlagen: Patentansprüche 1-12, in Reinschrift (3-fach)
 Patentansprüche 1-12, handschriftlich geändert (1-fach)
 Kopie aus Römpp Chemie-Lexikon



Patentansprüche

- 1) Durchflußeinrichtung mit mindestens dreiteiligem Aufbau und einer Abfolge der Teile I, II, III, wobei
 - Teil I nebeneinander angeordnete Bohrlöcher enthält, die an ihrer Unterseite jeweils durch einen Dichtring abgedichtet sind.
 - Teil II eine grobporige Membran; in einer 1. Vertiefung nebeneinander angeordnete Bohrlöcher, die jeweils durch einen Dichtring abgedichtet sind; und in einer 2. Vertiefung einen Saugkanal zum Anlegen eines Vakuums enthält,
 - Teil III in einer 1. Vertiefung nebeneinander angeordnete Bohrlöcher, die jeweils durch einen Dichtring abgedichtet sind, und mindestens einen Anschluß zum Anlegen eines Vakuums enthält.
- 2) Durchflußeinrichtung nach Anspruch 1, wobei sich zwischen Teil I und Teil II eine Synthesemembran, die zur Bindung von Biopolymeren befähigt ist, befindet.
- 3) Durchflußeinrichtung nach Anspruch 2, wobei die Synthesemembran funktionalisiert ist.
- 4) Durchflußeinrichtung nach Anspruch 2 oder 3, wobei die Synthesemembran aus Nylon, Polyamid, Cellulose, Polypropylen, PTFE, Polyolefin, Polyethylen oder Polystyrol, Polyvinylidenfluorid, Glasfiber, PVC, Polymerthylpenten oder Polynorbornen-Copolymere ist.
- 5) Durchflußeinrichtung nach Anspruch 3 oder 4, wobei die Synthesemembran Hydroxyl-, Amino-, Amid-, Phosphat-, Alkyl-, Halogen-, Carboxyl-, Carbonyl-, Thio-, Arylgruppen, Ethengruppen oder Ethingruppen aufweist.
- 6) Durchflußeinrichtung nach einem der vorhergehenden



Ansprüche, wobei Teil III zwei Anschlüsse zum Anlegen von Vakuum aufweist.

- 7) Durchflußeinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die grobporige Membran in Teil II aus Polyethylen, Polypropylen, PTFE oder Delrin besteht.
- 8) Durchflußeinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Durchflußeinrichtung aus einem inerten Material aufgebaut ist.
- 9) Durchflußeinrichtung nach Anspruch 8, wobei das inerte Material Delrin, PTFE oder keramisches Material ist.
- 10) Verwendung der Durchflußeinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zum Binden von Biopolymeren an Membranoberflächen.
- 11) Verwendung nach Anspruch 10, wobei es sich um den Aufbau von membrangebundenen Molekülbibliotheken handelt.
- 12) Verwendung nach Anspruch 10 oder 11, wobei die Biopolymeren bzw. Molekülbibliotheken DNA, RNA, Aminosäuren, Peptide, Proteinen, Nukleinsäureanaloga umfassen.



PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen) K 2794 Wd

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Durchflußeinrichtung sowie ihre Verwendung zum Binden von Polymeren an Membranoberflächen

Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Deutsches Krebsforschungszentrum
Stiftung des öffentlichen Rechts
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☒

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

MATYSIAK, Stefan
In der Neckarhelle 81
D-69118 Heidelberg

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☐

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☒

Anwalt

☐

gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Dr. Bernard Huber

HUBER & SCHÜSSLER
Patentanwälte · Patent Attorneys
Truderinger Straße 246 · 81825 München
Tel. 089/42 72 47 48 · Fax 089/42 72 47 49

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.



Blatt Nr. 2.....

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

Regionales Patent

- ☐ AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☐ EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☐ OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> AL Albanien | <input type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input type="checkbox"/> AM Armenien | <input type="checkbox"/> LT Litauen |
| <input type="checkbox"/> AT Österreich | <input type="checkbox"/> LU Luxemburg |
| <input type="checkbox"/> AU Australien | <input type="checkbox"/> LV Letland |
| <input type="checkbox"/> AZ Aserbaidschan | <input type="checkbox"/> MD Republik Moldau |
| <input type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina | <input type="checkbox"/> MG Madagaskar |
| <input type="checkbox"/> BB Barbados | <input type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien |
| <input type="checkbox"/> BG Bulgarien | <input type="checkbox"/> MN Mongolei |
| <input type="checkbox"/> BR Brasilien | <input type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input type="checkbox"/> BY Belarus | <input type="checkbox"/> MX Mexiko |
| <input type="checkbox"/> CA Kanada | <input type="checkbox"/> NO Norwegen |
| <input type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein | <input type="checkbox"/> NZ Neuseeland |
| <input type="checkbox"/> CN China | <input type="checkbox"/> PL Polen |
| <input type="checkbox"/> CU Kuba | <input type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik | <input type="checkbox"/> RO Rumänien |
| <input type="checkbox"/> DE Deutschland | <input type="checkbox"/> RU Russische Föderation |
| <input type="checkbox"/> DK Dänemark | <input type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input type="checkbox"/> EE Estland | <input type="checkbox"/> SE Schweden |
| <input type="checkbox"/> ES Spanien | <input type="checkbox"/> SG Singapur |
| <input type="checkbox"/> FI Finnland | <input type="checkbox"/> SI Slowenien |
| <input type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich | <input type="checkbox"/> SK Slowakei |
| <input type="checkbox"/> GE Georgien | <input type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input type="checkbox"/> GH Ghana | <input type="checkbox"/> TJ Tadschikistan |
| <input type="checkbox"/> GM Gambia | <input type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input type="checkbox"/> GW Guinea-Bissau | <input type="checkbox"/> TR Türkei |
| <input type="checkbox"/> HR Kroatien | <input type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago |
| <input type="checkbox"/> HU Ungarn | <input type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input type="checkbox"/> ID Indonesien | <input type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika |
| <input type="checkbox"/> IS Island | <input type="checkbox"/> UZ Usbekistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | <input type="checkbox"/> VN Vietnam |
| <input type="checkbox"/> KE Kenia | <input type="checkbox"/> YU Jugoslawien |
| <input type="checkbox"/> KG Kirgisistan | <input type="checkbox"/> ZW Simbabwe |
| <input type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea | |
| <input type="checkbox"/> KR Republik Korea | |
| <input type="checkbox"/> KZ Kasachstan | |
| <input type="checkbox"/> LC Saint Lucia | |
| <input type="checkbox"/> LK Sri Lanka | |
| <input type="checkbox"/> LR Liberia | |

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingeht.)



Blatt Nr. 3

| | | | | | |
|--|--|---------------------------------|--|---|--|
| Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH | | | | | <input type="checkbox"/> Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben. |
| Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr) | Aktenzeichen der früheren Anmeldung | Ist die frühere Anmeldung eine: | | | |
| | | nationale Anmeldung: Staat | regionale Anmeldung: regionales Amt | internationale Anmeldung: Anmeldeamt | |
| Zeile (1) 5.2.1999 | 199 04 784.7 | DE | | | |
| Zeile (2) | | | | | |
| Zeile (3) | | | | | |

☒ Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) 1 bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist/sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist).

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

| | | | |
|--|---|--------------|-----------------------------|
| Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE | | | |
| Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchen- behörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden) | Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche: Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist): | | |
| ISA / EPA | Datum (Tag/Monat/Jahr) | Aktenzeichen | Staat (oder regionales Amt) |

| | |
|--|--|
| Feld Nr. VIII KONTROLLISTE: EINREICHUNGSSPRACHE | |
| Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern: | Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei: |
| Antrag : 3 | 1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung |
| Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 9 | 2. <input type="checkbox"/> Gesonderte unterzeichnete Vollmacht |
| Ansprüche : 2 | 3. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht: Aktenzeichen (falls vorhanden): |
| Zusammenfassung : 1 | 4. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift |
| Zeichnungen : 7 | 5. <input checked="" type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet: |
| Sequenzprotokollteil der Beschreibung | 6. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: |
| Blattzahl insgesamt : 22 | 7. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material |
| | 8. <input type="checkbox"/> Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen in computerisierbarer Form |
| | 9. <input checked="" type="checkbox"/> Sonstige (einzeln auflisten): Scheck |
| Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.): | Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: |

| | |
|---|-----------------------------------|
| Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS | |
| Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet. | |
| München, 4.2.2000 | Dr. Bernard Huber Patentanwalt |

| | |
|--|--|
| Vom Anmeldeamt auszufüllen | |
| 1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung: | 2. Zeichnungen <input type="checkbox"/> einge- gangen: <input type="checkbox"/> nicht ein- gegangen: |
| 3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung: | |
| 4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT: | |
| 5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA / | 6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben |

| | |
|---|--|
| Vom Internationalen Büro auszufüllen | |
| Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro: | |

Formblatt PCT/RO/101 (letztes Blatt) (Juli 1998)

Siehe Anmerkungen zu diesem Antragsformular



Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder, wenn zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der vom Anmelder gewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zweibuchstaben-Code der Behörde auf der nachstehenden Zeile angeben.

IPEA/

PCT

KAPITEL II

ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:
Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird.

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

| | |
|----------------------|---------------------------|
| Bezeichnung der IPEA | Eingangsdatum des ANTRAGS |
|----------------------|---------------------------|

| | | |
|---|---|--|
| Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG | | Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts K 2794 - sch/msl |
| Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00365 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 04. Februar 2000 (04.02.00) | (Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 05. Februar 1999 (05.02.99) |
| Bezeichnung der Erfindung Durchflusseinrichtung sowie ihre Verwendung zum Binden von Polymeren an Membranoberflächen | | |
| Feld Nr. II ANMELDER | | Telefonnr.: |
| Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) Deutsches Krebsforschungszentrum Stiftung des öffentlichen Rechts Im Neuenheimer Feld 280 D-69120 Heidelberg | | Telefaxnr.: |
| | | Fernschreiber: |
| Staatsangehörigkeit (Staat): DE | Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE | |
| Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) MATYSIAK, Stefan In der Neckarhelle 81 D-69118 Heidelberg | | |
| Staatsangehörigkeit (Staat): DE | Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE | |
| Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) | | |
| Staatsangehörigkeit (Staat): | Sitz oder Wohnsitz (Staat): | |
| <input type="checkbox"/> Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben. | | |



Blatt Nr. 2

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE00/00365

Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person ist ☒ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreterund ☒ ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.☐ wird hiermit bestellt; eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.☐ wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung.
Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)SCHÜBLER, Andrea
Truderinger Str. 246
81825 München

Telefonnr.:

089/42724748

Telefaxnr.:

089/42744749

Fernschreibnr.:

☐ Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und stattdessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.

Feld Nr. IV ERKLÄRUNG BETREFFEND ÄNDERUNGEN

Der Anmelder wünscht, daß die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde*

i) ☒ die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung aufnimmt.ii) ☐ die Änderungen nach Artikel 34☐ der Beschreibung (Änderungen liegen bei)☐ der Ansprüche (Änderungen liegen bei)☐ der Zeichnungen (Änderungen liegen bei)

berücksichtigt.

iii) ☐ die beim Internationalen Büro eingereichten Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 berücksichtigt (Kopie liegt bei).iv) ☐ die Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 nicht berücksichtigt, sondern als überholt ansieht.v) ☐ den Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf von 20 Monaten ab dem Prioritätsdatum aufschicht, sofern die Behörde nicht eine Kopie nach Artikel 19 vorgenommener Änderungen oder eine Erklärung des Anmelders erhält, daß er keine solchen Änderungen vornehmen will (Regel 69.1 d)). (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)

* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

☒ Der Anmelder benennt als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten (das heißt, alle Staaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II des PCT gebunden sind) ausgenommen

(Möchte der Anmelder bestimmte Staaten nicht auswählen, sind die Namen oder Zweibuchstaben-Codes dieser Staaten auf den obenstehenden Zeilen anzugeben.)



Blatt Nr. 3

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE00/00365

Feld Nr. VI KONTROLLISTE

Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung bei:

- | | |
|---|---------|
| 1. Änderungen nach Artikel 34 | Blätter |
| Beschreibung | Blätter |
| Ansprüche | Blätter |
| Zeichnungen | |
| 2. Begleitschreiben zu den Änderungen nach Artikel 34 | Blätter |
| 3. Kopie der Änderungen nach Artikel 19 | Blätter |
| 4. Kopie einer Erklärung nach Artikel 19 | Blätter |
| 5. Sonstige (einzeln auführen): | Blätter |

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

erhalten nicht erhalten

| | |
|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

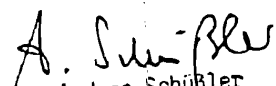
Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

- | | |
|--|--|
| 1. <input type="checkbox"/> unterzeichnete gesonderte Vollmacht | 4. <input type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung |
| 2. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht | 5. <input type="checkbox"/> sonstige (einzeln auführen): |
| 3. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen der Unterschrift | |

Feld Nr. VII UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, ANWALTS ODER GEMEINSAMEN VERTRETERS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

München, 24. August 2000


 Dr. Andrea Schüßler

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:

2. Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1 b):

3. ☐ Eingangsdatum des Antrags NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum; Punkt 4 und Punkt 5, unten, finden keine Anwendung.☐ Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet4. ☐ Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5.5. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT.

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

An
HUBER & SCHÜSSLER
Z.H. HUBER, B.
Truderinger Str. 246
D-81825 München
GERMANY

EINGEGANGEN

30. JUNI 2000

Erled.

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERMITTLUNG DES
INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS
ODER DER ERKLÄRUNG

(Regel 44.1 PCT)

27.8. 601

Absenddatum
(Tag/Monat/Jahr)

27/06/2000

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

K 2794 Wd

WEITERES VORGEHEN

siehe Punkte 1 und 4 unten

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/00365

Internationales Anmeldedatum
(Tag/Monat/Jahr)

04/02/2000

Anmelder

DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM

- ☒ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der internationale Recherchenbericht erstellt wurde und ihm hiermit übermittelt wird.
Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 19:
Der Anmelder kann auf eigenen Wunsch die Ansprüche der internationalen Anmeldung ändern (siehe Regel 46):
Die wann sind Änderungen einzureichen?
Die Frist zur Einreichung solcher Änderungen beträgt üblicherweise zwei Monate ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts; weitere Einzelheiten sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.
Wo sind Änderungen einzureichen?
Unmittelbar beim Internationalen Büro der WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Genf 20,
Telefaxnr.: (41-22) 740.14.35
Nähere Hinweise sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.
- ☐ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird und daß ihm hiermit die Erklärung nach Artikel 17(2a) übermittelt wird.
- ☐ Hinsichtlich des Widerspruchs gegen die Entrichtung einer zusätzlichen Gebühr (zusätzlicher Gebühren) nach Regel 40.2 wird dem Anmelder mitgeteilt, daß
☐ der Widerspruch und die Entscheidung hierüber zusammen mit seinem Antrag auf Übermittlung des Wortlauts sowohl des Widerspruchs als auch der Entscheidung hierüber an die Bestimmungsämter dem Internationalen Büro übermittelt worden sind.
☐ noch keine Entscheidung über den Widerspruch vorliegt; der Anmelder wird benachrichtigt, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.
- Weiteres Vorgehen:** Der Anmelder wird auf folgendes aufmerksam gemacht:
Kurz nach Ablauf von **18 Monaten** seit dem Prioritätsdatum wird die internationale Anmeldung vom Internationalen Büro veröffentlicht. Will der Anmelder die Veröffentlichung verhindern oder auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, so muß gemäß Regel 90.1 bzw. 90.3 vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung eine Erklärung über die Zurücknahme der internationalen Anmeldung oder des Prioritätsanspruchs beim Internationalen Büro eingehen.
Innerhalb von **19 Monaten** seit dem Prioritätsdatum ist ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung einzureichen, wenn der Anmelder den Eintritt in die nationale Phase bis zu 30 Monaten seit dem Prioritätsdatum (In manchen Ämtern sogar noch länger) verschieben möchte.
Innerhalb von **20 Monaten** seit dem Prioritätsdatum muß der Anmelder die für den Eintritt in die nationale Phase vorgeschriebenen Handlungen vor allen Bestimmungsämtern vornehmen, die nicht innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum in der Anmeldung oder einer nachträglichen Auswahlerklärung ausgewählt wurden oder nicht ausgewählt werden konnten, da für sie Kapitel II des Vertrages nicht verbindlich ist.

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Toñi Muñoz-Manneken

(Siehe Anmerkungen auf Beiblatt)



ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220

Diese Anmerkungen sollen grundlegende Hinweise zur Einreichung von Änderungen gemäß Artikel 19 geben. Diesen Anmerkungen liegen die Erfordernisse des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens (PCT), der Ausführungsordnung und der Verwaltungsrichtlinien zu diesem Vertrag zugrunde. Bei Abweichungen zwischen diesen Anmerkungen und obengenannten Texten sind letztere maßgebend. Nähere Einzelheiten sind dem PCT-Leitfaden für Anmelder, einer Veröffentlichung der WIPO, zu entnehmen. Die in diesen Anmerkungen verwendeten Begriffe "Artikel", "Regel" und "Abschnitt" beziehen sich jeweils auf die Bestimmungen des PCT-Vertrags, der PCT-Ausführungsordnung bzw. der PCT-Verwaltungsrichtlinien.

HINWEISE ZU ÄNDERUNGEN GEMÄSS ARTIKEL 19

Nach Erhalt des internationalen Recherchenberichts hat der Anmelder die Möglichkeit, einmal die Ansprüche der internationalen Anmeldung zu ändern. Es ist jedoch zu betonen, daß, da alle Teile der internationalen Anmeldung (Ansprüche, Beschreibung und Zeichnungen) während des internationalen vorläufigen Prüfungsverfahrens geändert werden können, normalerweise keine Notwendigkeit besteht, Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 einzureichen, außer wenn der Anmelder z.B. zum Zwecke eines vorläufigen Schutzes eine Veröffentlichung dieser Ansprüche wünscht oder ein anderer Grund für eine Änderung der Ansprüche vor ihrer internationalen Veröffentlichung vorliegt. Weiterhin ist zu beachten, daß ein vorläufiger Schutz nur in einigen Staaten erhältlich ist.

Welche Teile der internationalen Anmeldung können geändert werden?

Im Rahmen von Artikel 19 können nur die Ansprüche geändert werden.

In der internationalen Phase können die Ansprüche auch nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert (oder nochmals geändert) werden. Die Beschreibung und die Zeichnungen können nur nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert werden.

Beim Eintritt in die nationale Phase können alle Teile der internationalen Anmeldung nach Artikel 28 oder gegebenenfalls Artikel 41 geändert werden.

Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Innerhalb von zwei Monaten ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts oder innerhalb von sechzehn Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft. Die Änderungen gelten jedoch als rechtzeitig eingereicht, wenn sie dem Internationalen Büro nach Ablauf der maßgebenden Frist, aber noch vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung (Regel 45.1) zugehen.

Wo sind die Änderungen nicht einzureichen?

Die Änderungen können nur beim Internationalen Büro, nicht aber beim Anmeldeamt oder der internationalen Recherchenbehörde eingereicht werden (Regel 45.2).

Falls ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung eingereicht wurde/wird, siehe unten.

In welcher Form können Änderungen erfolgen?

Eine Änderung kann erfolgen durch Streichung eines oder mehrerer ganzer Ansprüche durch Hinzufügung eines oder mehrerer neuer Ansprüche oder durch Änderung des Wortlauts eines oder mehrerer Ansprüche in der eingereichten Fassung.

Für jedes Anspruchsblatt, das sich aufgrund einer oder mehrerer Änderungen von dem ursprünglich eingereichten Blatt unterscheidet, ist ein Ersatzblatt einzureichen.

Alle Ansprüche, die auf einem Ersatzblatt erscheinen, sind mit arabischen Ziffern zu nummerieren. Wird ein Anspruch gestrichen, so brauchen, die anderen Ansprüche nicht neu nummeriert zu werden. Im Fall einer Neunummerierung sind die Ansprüche fortlaufend zu nummerieren (Verwaltungsrichtlinien, Abschnitt 205 b)).

Die Änderungen sind in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Welche Unterlagen sind den Änderungen beizufügen?

Begleitschreiben (Abschnitt 205 b)):

Die Änderungen sind mit einem Begleitschreiben einzureichen.

Das Begleitschreiben wird nicht zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht. Es ist nicht zu verwechseln mit der "Erklärung nach Artikel 19(1)" (siehe unten, "Erklärung nach Artikel 19(1)").

Das Begleitschreiben ist nach Wahl des Anmelders in englischer oder französischer Sprache abzufassen. Bei englischsprachigen internationalen Anmeldungen ist das Begleitschreiben aber ebenfalls in englischer, bei französischsprachigen internationalen Anmeldungen in französischer Sprache abzufassen.



ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220 (Fortsetzung)

Im Begleitschreiben sind die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen anzugeben. So ist insbesondere zu jedem Anspruch in der internationalen Anmeldung anzugeben (gleichlautende Angaben zu verschiedenen Ansprüchen können zusammengefaßt werden), ob

- i) der Anspruch unverändert ist;
- ii) der Anspruch gestrichen worden ist;
- iii) der Anspruch neu ist;
- iv) der Anspruch einen oder mehrere Ansprüche in der eingereichten Fassung ersetzt;
- v) der Anspruch auf die Teilung eines Anspruchs in der eingereichten Fassung zurückzuführen ist.

Im folgenden sind Beispiele angegeben, wie Änderungen im Begleitschreiben zu bräutern sind:

1. [Wenn anstelle von ursprünglich 48 Ansprüchen nach der Änderung einiger Ansprüche 51 Ansprüche existieren:]
"Die Ansprüche 1 bis 29, 31, 32, 34, 35, 37 bis 48 werden durch geänderte Ansprüche gleicher Numerierung ersetzt; Ansprüche 30, 33 und 36 unverändert; neue Ansprüche 49 bis 51 hinzugefügt."
2. [Wenn anstelle von ursprünglich 15 Ansprüchen nach der Änderung aller Ansprüche 11 Ansprüche existieren:]
"Geänderte Ansprüche 1 bis 11 treten an die Stelle der Ansprüche 1 bis 15."
3. [Wenn ursprünglich 14 Ansprüche existierten und die Änderungen darin bestehen, daß einige Ansprüche gestrichen werden und neue Ansprüche hinzugefügt werden:]
"Ansprüche 1 bis 6 und 14 unverändert; Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt; alle übrigen Ansprüche unverändert."
4. [Wenn verschiedene Arten von Änderungen durchgeführt werden:]
"Ansprüche 1-10 unverändert; Ansprüche 11 bis 13, 18 und 19 gestrichen; Ansprüche 14, 15 und 16 durch geänderten Anspruch 14 ersetzt; Anspruch 17 in geänderte Ansprüche 15, 16 und 17 unterteilt; neue Ansprüche 20 und 21 hinzugefügt."

"Erklärung nach Artikel 19(1)" (Regel 46.4)

Den Änderungen kann eine Erklärung beigelegt werden, mit der die Änderungen erläutert und ihre Auswirkungen auf die Beschreibung und die Zeichnungen dargelegt werden (die nicht nach Artikel 19 (1) geändert werden können).

Die Erklärung wird zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht.

Sie ist in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Sie muß kurz gehalten sein und darf, wenn in englischer Sprache abgefaßt oder ins Englische übersetzt, nicht mehr als 500 Wörter umfassen.

Die Erklärung ist nicht zu verwechseln mit dem Begleitschreiben, das auf die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen hinweist, und ersetzt letzteres nicht. Sie ist auf einem gesonderten Blatt einzureichen und in der Überschrift als solche zu kennzeichnen, Vorzugsweise mit den Worten "Erklärung nach Artikel 19 (1)".

Die Erklärung darf keine herabsetzenden Äußerungen über den internationalen Recherchebericht oder die Bedeutung von in dem Bericht angeführten Veröffentlichungen enthalten. Sie darf auf im internationalen Recherchebericht angeführte Veröffentlichungen, die sich auf einen bestimmten Anspruch beziehen, nur im Zusammenhang mit einer Änderung dieses Anspruchs Bezug nehmen.

Auswirkungen eines bereits gestellten Antrags auf internationale vorläufige Prüfung

Ist zum Zeitpunkt der Einreichung von Änderungen nach Artikel 19 bereits ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt worden, so sollte der Anmelder in seinem Interesse gleichzeitig mit der Einreichung der Änderungen beim Internationalen Büro auch eine Kopie der Änderungen bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde einreichen (siehe Regel 62.2 a), erster Satz).

Auswirkungen von Änderungen hinsichtlich der Übersetzung der internationalen Anmeldung beim Eintritt in die nationale Phase

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß bei Eintritt in die nationale Phase möglicherweise anstatt oder zusätzlich zu der Übersetzung der Ansprüche in der eingereichten Fassung eine Übersetzung der nach Artikel 19 geänderten Ansprüche an die bestimmten/ausgewählten Ämter zu übermitteln ist.

Nähere Einzelheiten über die Erfordernisse jedes bestimmten/ausgewählten Amtes sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.




VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 10 MAY 2001

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

| | | |
|---|--|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts K 2794-sch/msl | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416) | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00365 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 04/02/2000 | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 05/02/1999 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK B01J19/00 | | |
| Anmelder DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM et al. | | |
| <p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.</p> | | |
| <p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts II <input type="checkbox"/> Priorität III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung | | |
| Datum der Einreichung des Antrags 30/08/2000 | Datum der Fertigstellung dieses Berichts 08.05.2001 | |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465 | Bevollmächtigter Bediensteter Jourdan, A Tel. Nr. +49 89 2399 8349 | |





I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-9 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-12 eingegangen am 21/02/2001 mit Schreiben vom 16/02/2001

Zeichnungen, Blätter:

1/7-7/7 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/00365

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen: sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

| | | |
|--------------------------------|-----------------|------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche | 1-12 |
| | Nein: Ansprüche | |
| Erfinderische Tätigkeit (ET) | Ja: Ansprüche | 1-12 |
| | Nein: Ansprüche | |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) | Ja: Ansprüche | 1-12 |
| | Nein: Ansprüche | |

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt



Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Die Neuheit der Ansprüche 1-18 gegenüber dem im Recherchebericht zitierten Stand der Technik ist gegeben (Artikel 33(2) PCT).

Nächstliegender Stand der Technik ist US-A-4 493 815 (D1). D1 offenbart eine Durchflußeinrichtung für die Aufnahme einer Synthesemembran, bestehend aus einer Grundplatte mit Anschluß zum Anlegen eines Vakuums, einer unteren Schablone mit Bohrungen, einer Dichtplatte mit Bohrungen, einer mikroporösen Membran und einer oberen Schablone mit Bohrungen. In D1 werden die Bohrungen nicht speziell abgedichtet und es gibt keine grobporige Membran mit Saugkanal.

2. Durch die spezielle Anordnung der Durchflußeinrichtung, insbesondere der grobporigen Membran mit Saugkanal wird ein angelegtes Vakuum auch auf solche Regionen ausgeweitet, die außerhalb der Bohrungsdichtungen liegen. Das Ansammeln und Verschleppen von unerwünschten Reagenzien wird so verringert.

Der Stand der Technik gibt keine Anregung für eine derartige Modifikation des aus D1 bekannten Aufbaus. Daher ist auch eine erfinderische Tätigkeit nach Artikel 33(3) PCT gegeben.



Patentansprüche

- 1) Durchflußeinrichtung mit mindestens dreiteiligem Aufbau und einer Abfolge der Teile I, II, III, wobei
 - Teil I nebeneinander angeordnete Bohrlöcher enthält, die an ihrer Unterseite jeweils durch einen Dichtring abgedichtet sind,
 - Teil II eine grobporige Membran; in einer 1. Vertiefung nebeneinander angeordnete Bohrlöcher, die jeweils durch einen Dichtring abgedichtet sind; und in einer 2. Vertiefung einen Saugkanal zum Anlegen eines Vakuums enthält,
 - Teil III in einer 1. Vertiefung nebeneinander angeordnete Bohrlöcher, die jeweils durch einen Dichtring abgedichtet sind, und mindestens einen Anschluß zum Anlegen eines Vakuums enthält.
- 2) Durchflußeinrichtung nach Anspruch 1, wobei sich zwischen Teil I und Teil II eine Synthesemembran, die zur Bindung von Biopolymeren befähigt ist, befindet.
- 3) Durchflußeinrichtung nach Anspruch 2, wobei die Synthesemembran funktionalisiert ist.
- 4) Durchflußeinrichtung nach Anspruch 2 oder 3, wobei die Synthesemembran aus Nylon, Polyamid, Cellulose, Polypropylen, PFTE, Polyolefin, Polyethylen oder Polystyrol, Polyvinylidenfluorid, Glasfiber, PVC, Polymethylpenten oder Polynorbornen-Copolymere ist.
- 5) Durchflußeinrichtung nach Anspruch 3 oder 4, wobei die Synthesemembran Hydroxyl-, Amino-, Amid-, Phosphat-, Alkyl-, Halogen-, Carboxyl-, Carbonyl-, Thio-, Arylgruppen, Ethengruppen oder Ethingruppen aufweist.
- 6) Durchflußeinrichtung nach einem der vorhergehenden



Ansprüche, wobei Teil III zwei Anschlüsse zum Anlegen von Vakuum aufweist.

- 7) Durchflußeinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die grobporige Membran in Teil II aus Polyethylen, Polypropylen, PTFE oder Delrin besteht.
- 8) Durchflußeinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Durchflußeinrichtung aus einem inerten Material aufgebaut ist.
- 9) Durchflußeinrichtung nach Anspruch 8, wobei das inerte Material Delrin, PTFE oder keramisches Material ist.
- 10) Verwendung der Durchflußeinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zum Binden von Biopolymeren an Membranoberflächen.
- 11) Verwendung nach Anspruch 10, wobei es sich um den Aufbau von membrangebundenen Molekülbibliotheken handelt.
- 12) Verwendung nach Anspruch 10 oder 11, wobei die Biopolymeren bzw. Molekülbibliotheken DNA, RNA, Aminosäuren, Peptide, Proteinen, Nukleinsäureanaloga umfassen.





WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ :

B01J 19/00, B01L 3/00

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 00/45950**

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

10. August 2000 (10.08.00)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/DE00/00365

(22) Internationales Anmeldedatum: 4. Februar 2000 (04.02.00)

(30) Prioritätsdaten:

199 04 784.7

5. Februar 1999 (05.02.99)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):
DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS [DE/DE];
Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MATYSIAK, Stefan
[DE/DE]; In der Neckarhelle 11, D-69118 Heidelberg
(DE).

(74) Anwalt: HUBER, Bernard; Huber & Schüssler, Truderinger
Strasse 246, D-81825 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

*Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.*

(54) Title: FLOW-THROUGH DEVICE AND ITS USE FOR BINDING POLYMERS TO MEMBRANE SURFACES

(54) Bezeichnung: DURCHFLUSSEINRICHTUNG SOWIE IHRE VERWENDUNG ZUM BINDEN VON POLYMEREN AN MEM-
BRANOBERFLÄCHEN

(57) Abstract

The invention relates to a flow-through device and its use for binding polymers to membrane surfaces, the position of said polymers on said surfaces being determined via x, y parameters. The flow-through device is used in particular with a method of synthesis of membrane-bonded molecular libraries. The figure shows a flow-through device of the type provided for in the invention, in the form of a synthesis block.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Durchflusseinrichtung sowie ihre Verwendung zum Binden von Polymeren an Membranoberflächen, deren Position dort über x,y-Parameter festgelegt wird. Insbesondere wird diese Durchflusseinrichtung bei einem Verfahren zur Synthese von membrangebundenen Molekülbibliotheken eingesetzt. Eine erfindungsgemässe Durchflusseinrichtung in Form eines Syntheseblocks ist in der Figur gezeigt.

SYNTHESIS BLOCK

Syntheseblock

PART I: 16 x 24 (384) CONTINUOUS HOLES APPROX. 3 MM IN DIAMETER

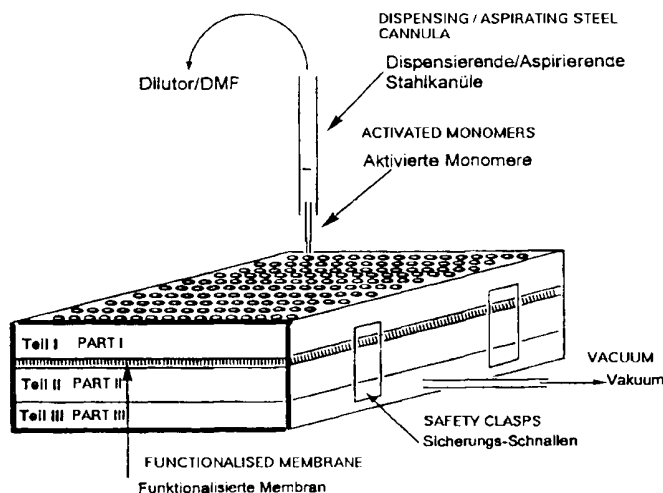
Teil I: 16 x 24 (384) durchgehende Bohrlocher ca 3 mm Durchmesser

PART II: 16 x 24 (384) CONTINUOUS HOLES APPROX. 3 TO 0.5 IN DIAMETER

Teil II: 16 x 24 (384) durchgehende Bohrlocher ca 3-0,5 mm Durchmesser

PART III: VACUUM CHAMBER

Teil III: Vakuumkammer



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|--------------------------------------|----|--|----|-----------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidshan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauretanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

Durchflußeinrichtung sowie ihre Verwendung zum Binden von Polymeren an Membranoberflächen

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Durchflußeinrichtung sowie ihre Verwendung zum Binden von Polymeren an Membranoberflächen, deren Position dort über x,y-Parameter festgelegt wird. Insbesondere wird diese Durchflußeinrichtung bei einem Verfahren zur Synthese von membrangebundenen Molekülbibliotheken eingesetzt.

Die Festphasensynthese von Oligomeren oder kleineren organischen Verbindungen an quellbaren oder nicht quellbaren Trägermaterialien findet meistens an Harzen aus relativ inerten Polymeren (z.B. hochvernetztem Polystyrol) statt, die zu kleinen monodispersen Kügelchen oder zu Pulvern mit einer definierten Zahl von funktionellen Gruppen an ihrer Oberfläche gefertigt sind. Nach Abschluß der Synthese bzw. entsprechender Entschützungsprozeduren, die in getrennten Reaktionskammern stattfinden, können diese Produkte in geeigneten Gefäßen aufgefangen werden. Das ursprüngliche Raster, also die Anordnung bei der Synthese geht dabei verloren oder muß durch aufwendige Maßnahmen wiederhergestellt werden, z.B. durch Umpipettieren. Mit dieser Methode ist es damit fast unmöglich ganze Molekülbibliotheken aufzubauen.

Desweiteren gibt es die Synthese von "spatially addressable combinatorial libraries", also Molekülbibliotheken, bei denen die Information über die Sequenz bzw. die durchgeführten chemischen Schritte über die x,y-Anordnung festgelegt sind. Hier ist insbesondere die parallele Synthese von "Molekül-Arrays" nach der SPOT-Methode (Frank, R., Tetrahedron 48, S. 9217-9232, 1992) auf porösen Membranen hervorzuheben, deren hauptsächlichster Nachteil in einem hohen Zeitaufwand sowie in einem nur mangelhaft entwickelten Automatisierungsgrad besteht.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht deshalb darin, eine Vorrichtung bereitzustellen, mit der eine automatisierbare Methode zum Binden von Polymeren, insbesondere zum Aufbau von Molekülbibliotheken, durchgeführt werden kann.

Die Automatisierung der Synthese von Molekülbibliotheken auf Membranoberflächen erfolgt durch den Einsatz einer erfindungsgemäßen Durchflußeinrichtung.

Durchflußeinrichtungen werden bisher nur zu Filtrationszwecken eingesetzt und sind z.B. von der Firma Schleicher & Schüll, 37582 Dassel erhältlich.

Vorteilhafterweise wird eine Durchflußeinrichtung in Form eines Syntheseblocks gemäß Fig. 1 eingesetzt. Die einzelnen Teile des Syntheseblocks sind in den Fig. 2a - 2e gezeigt. Dieser Syntheseblock zeichnet sich insbesondere dadurch aus, daß ein inertes Material verwendet wird, vorzugsweise Delrin, PTFE oder keramische Materialien.

Der in Fig. 1 gezeigte Syntheseblock zeichnet sich durch einen dreiteiligen Aufbau aus, wobei zwischen Teil I und Teil II eine Synthesemembran angeordnet ist.

Teil I enthält nebeneinander angeordnete Bohrlöcher, die einen Innendurchmesser von ca. 3 mm haben, wobei die Bohrloch-Durchmesser natürlich jede für die jeweilige Anwendung geeignete Größe haben können. An der Unterseite ist jedes Bohrloch durch einen Dichtring, z.B. aus PTFE/Silikon, abgedichtet. Die Anzahl der Bohrlöcher beträgt mindestens 96, vorzugsweise 384 oder mehr.

Teil II weist vorzugsweise folgenden Aufbau auf: Unterhalb der x,y-Löcher von Teil I befindet sich eine grobporige Membran bzw. Platte, z.B. aus PE, PP, PTFE oder Delrin, von mehreren mm Dicke, vorzugsweise 2-15 mm, ganz bevorzugt 4-10 mm, als Unterlage für die vorzugsweise funktionalisierte Synthesemembran, die zwischen Teil I und II zu liegen kommt. Die Porengröße der grobporigen Membran beträgt vorzugsweise von

100 bis 250 μm , bevorzugt 120 bis 200 μm . In einer 1. Vertiefung von Teil II befinden sich eine entsprechende Anzahl von Bohrlöchern, die ebenso wie in Teil I mindestens 96, vorzugsweise 384 oder mehr, beträgt und auch mit jeweils einem Dichtring, z.B. aus PFTE/Silikon, abgedichtet sind. In einer 2. Vertiefung von Teil II wurde zur besseren Durchspülungs- und Absaugmöglichkeit ein Saugkanal zur Anlegung eines Vakuums vorgesehen. Durch diesen Aufbau von Teil II, insbesondere durch die grobporige Membran als Unterlage für die Synthesemembran, wird ein angelegtes Vakuum auch auf solche Regionen ausgeweitet, die außerhalb der Dichtungsringe liegen. Das Ansammeln und Verschleppen von unerwünschten Reagenzien wird so verringert. Außerdem ermöglicht diese Modifikation, daß mit einem einzigen Unterbau (Teil II und III) mehrere Reaktortypen (96-Loch, 384-Loch) verwendet werden können.

Teil III enthält eine Vorrichtung in Form mindestens eines Ansaugstücks, um an die Apparatur ein Vakuum anlegen zu können. Ebenso wie die Teile I und II weist Teil III nebeneinander angeordnete Bohrlöcher auf, die vorzugsweise in Anzahl und Größe denen der Teile I und II entsprechen. Eine bevorzugte Modifikation ist das Vorhandensein eines zweiten Vakuumkanals in Teil III, der verhindern soll, daß sich Reagenzien am äußeren Rand der Membran ansammeln. Die beiden Vakuumbereiche (Vakuumkammer unter der Membran, Vakuumkanal für die Randbereiche) sind durch Dichtungen, vorzugsweise aus Silikon, getrennt und können mit verschiedenen Unterdrücken betrieben werden.

Der Zusammenbau der Apparatur erfolgt durch Übereinanderlegen der Teile, wobei zur Arretierung noch Sicherungseinrichtungen, z.B. in Form von Schnallen, vorhanden sind.

Die sich zwischen Teil I und Teil II befindliche Synthesemembran ist eine solche, die sich zum Binden von Polymeren eignet und weist eine Porengröße von 0,1 bis 1,3 μm , bevorzugt 0,2 bis 1,0 μm auf. Eine solche Membran kann aus allen auf diesem Gebiet üblichen Materialien bestehen und

sollte vorzugsweise an ihrer Oberfläche funktionelle Gruppen, wie Hydroxyl-, Amino-, Amid-, Phosphat-, Alkyl-, Halogen-, Carboxyl-, Carbonyl-, Thio-, Arylgruppen, Ethengruppen (z.B. Vinyl-, Vinyloxy-, Vinyloxycarbonyl sowie die entsprechenden reinen Thio bzw. gemischten Thio-Analoga) oder Ethingruppen tragen. Als Grundmaterialien der Membranen eignen sich Nylon, Polyamid, Cellulose, Polypropylen, PFTE, Polyolefin, Polyethylen oder Polystyrol, Polyvinylidenfluorid, Glasfiber, PVC, Polymethylpenten, Polynorbornen-Copolymere (z.B. Topas, Fa. Hoechst). Ganz bevorzugt handelt es sich bei der verwendeten Membran um eine Membran aus oberflächenoxidiertem (hydrophilisiertem) Polypropylen, das entsprechend derivatisiert wurde.

In bevorzugter Weise weist die Membran Kompartimente auf, die einmal automatisch dadurch entstehen, daß die Membran in den Syntheseblock eingespannt wird und durch die Dichtringe an der Unterseite von Teil I des Syntheseblocks Abschnürungen entstehen, die eine seitliche Abgrenzung der runden Reaktionsflächen bewirken. Die seriell aufzutragenden Reagentien, insbesondere die aktivierten Monomere bei der Herstellung einer Molekülbibliothek, werden nun exakt dosiert zugegeben, um laterale Kontaminationen zu vermeiden. Das abgegebene Volumen sollte so bemessen sein, daß die entstehenden Flecken nicht ineinanderlaufen. Alle parallel verlaufenden chemischen Schritte, z.B. Aufbringen der Waschlösungen, erfolgt im Überschuß, d.h. die Chemikalien verteilen sich in allen Reaktionskammern, werden aber durch ein angelegtes Vakuum durch die Unterlage nach unten abgesaugt. Seitlich wird vorzugsweise ein weiteres Vakuum angelegt, um überschüssiges Reagenz abzusaugen (vgl. Fig. 2e).

Andererseits können schon vorher auf der Membran abgeschweißte Bereiche aufgebracht werden, die exakt den Löchern der Teile I und II des Syntheseblocks entsprechen und in diese eingepaßt werden müssen. Dadurch entsteht formal eine den üblichen Syntheseformaten identische Anordnung mit relativ kleinen, gegeneinander abgegrenzten Membranflächen. Dies funktioniert

in der Weise, daß die Membran in den Syntheseblock eingelegt wird. Durch Abdrücken der Dichtungsringe und Anlegen eines erhöhten Drucks und/oder Temperatur oder durch Abdichten mit einem inerten thermoplastischen Kunststoff (z.B. niedrig schmelzendes Polypropylengranulat) unterhalb der Dichtungen entstehen einzelne abgetrennte Reaktionskammern. Reagentien, die seriell oder parallel aufgetragen werden sollen, können nun auch im Überschuß aufgebracht werden, ohne daß es zu einer lateralen Kontamination kommt, weil die Membrankompartimente gegeneinander abgedichtet sind. Es entsteht eine "Spiegelei"-Struktur, deren abgegrenzte Einheiten einen Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Kontaminationen und Verschleppen von Reaktanten über die gesamte Membran.

Reagentien werden über handelsübliche Synthesizer (z.B. Spotsynthesizer der Fa. Abimed Analysentechnik, Langenfeld, Deutschland) in die Löcher von Teil I des Syntheseblocks auf die Membranoberfläche pipettiert und dort kovalent durch eine chemische Reaktion gebunden. Überschüssige Reagentien bzw. Waschlösungen werden mittels Vakuum abgesaugt. Dadurch verkürzt sich die Zykluszeit erheblich, die Bindung der Polymere an der Membranoberfläche und somit der Aufbau einer Molekülbibliothek erfolgt um ein Vielfaches schneller. Neben der minimierten Synthesezeit ermöglicht die nach wie vor vorhandene Membranzstruktur, daß die komplette Membran nach beendeter Synthese einem Screening-Verfahren (z.B. Hybridisierung einer radioaktiv markierten DNA-Sonde aufgrund spezifischer Basenpaarung) unterzogen werden kann. Dies findet statt, ohne daß die Oligomeren in andere Gefäße wie im Stand der Technik überführt werden oder auf anderen Trägern verankert werden müssen. Dadurch ist gewährleistet, daß beispielsweise die gesamte Molekülbibliothek unter exakt gleichen Bedingungen auf spezifische Wechselwirkungen hin überprüft werden kann.

Unter Polymeren sollen vorzugsweise DNA, RNA, Aminosäuren, Peptide, Proteine, Nukleinsäureanaloga (z.B. PNA, LNA) verstanden werden.

Die Erfindung wird weiter anhand der Figuren beschrieben, welche zeigen:

- Fig. 1: Syntheseblock
- Fig. 2: Aufbau des Syntheseblocks
- a: Syntheseblock Teil I Aufsicht
 - b: Syntheseblock Teil I Unterseite
 - c: Syntheseblock Teil I Unterseite, Bohrloch vergrößert
 - d: Syntheseblock Teil II Aufsicht
 - e: Syntheseblock Teil III Aufsicht
- Fig. 3: a: Membran hybridisiert mit $d(T)_{16}$ $^{32}P\gamma$ ATP
- b: Membran zusätzlich hybridisiert mit $d(C)_{16}$ $^{32}P\gamma$ ATP
- c: Kontrolle

Die Erfindung wird weiter anhand des Beispiels beschrieben:

Beispiel

Membran: hydrophilisiertes Polypropylen, Porengröße 0,2 μm , umgesetzt mit Trisamin-Jeffamin 500 (bisfunktionelles Amino-Polyethylenglykol) nach Carbonyldiimidazol-Aktivierung
Beladung: 0,12 $\mu mol/cm^2$

Vorbehandlung: Membran mit einer Mischung aus 2 ml NMP, 33 μl Diisopropylcarbodiimid (DIC), 62,0 mg Fmoc- β -Ala-OH, 27,0 mg HOAt eingeschweißt und 3 h bei 37°C inkubiert.

Reaktionszyklus:

- Capping in 20 ml DMF + 600 μl Essigsäureanhydrid; 30"
- Capping in 20 ml DMF + 600 μl

Essigsäureanhydrid; 2'

- 2 x waschen in DMF, 2' und 5'
- 2 x waschen in Ethanol, 2' und 5'
- 2 x waschen in DMF, 2' und 5'
- entschützen in 20% Piperidin in DMF
- 2 x waschen in DMF, 2' und 5'
- 2 x waschen in Ethanol, 2' und 5'
- 2 x waschen in DMF, 2' und 5'
- Färben in 20 ml DMF + 600 μ l BPB-Stammlösung, 10 mg/ml
- Entfärben in Ethanol
- trocknen

Aus allen zu spottenden Aminosäuren wurden 0,3 molare Stammlösungen in NMP hergestellt und über Molsieb bei 4°C aufbewahrt.

Vor dem Spotten wurde die jeweilige Stammlösung aufgewärmt und im Verhältnis 1:1:1 mit 0,3 molarer HOAt Stammlösung und 0,4 molarer DIC-Stammlösung gemischt. Von dieser Mischung wurden 0,2 μ l pro Spot auf die Membran aufgetragen. Dies wurde 3 x wiederholt, die Reaktionszeit nach jedem Auftragen betrug jeweils 20-40 min.

Gespottet wurde ein 8x12 - Raster im Mikrotiterplattenformat.

Nach jeden Spotzyklus wurde der folgende, an die Apparatur gemäß Fig. 1 angepaßte Reaktionszyklus gefahren:

- Capping in 20 ml DMF + 600 μ l Essigsäureanhydrid (+ 600 μ l Pyridin); 200 μ l pro Spot; 10' Reaktionszeit, absaugen
- 2 x waschen in DMF; 200 μ l pro Spot; permanent absaugen
- 2 x waschen in Ethanol; permanent absaugen
- 2 x waschen in DMF; permanent absaugen
- entschützen in 20 % Piperidin in DMF; 10' Reaktionszeit, absaugen

- 2 x waschen in DMF; 200 μ l pro Spot; permanent absaugen
- 2 x waschen in Ethanol; permanent absaugen
- mindestens 45' trockensaugen.

Folgende Linkermoleküle werden aufgetragen:

- Fmoc-Rink-Handle (in Array 1, Zeilen 1-4) bzw. Fmoc- β -Ala-OH (in Array 2 und 3, Zeilen 5-8 und 9-12)
- Fmoc-Lys(Dansyl)-OH.

Danach wurden 10 Zyklen mit Fmoc-A(aeg)-OH (Zeilen 1, 5, 9); Fmoc-C(aeg)-OH (Zeilen 2, 6, 10); Fmoc-G(aeg)-OH (Zeilen 3, 7, 11) bzw. Fmoc-T(aeg)-OH (Zeilen 4, 8 12) gespottet.

Die Membran wurde in die 3 Arrays aufgeteilt, Array 1 und 3 eingefroren.

Endbehandlung für Array 2:

Array 2 wurde 10 min bei RT in 9,5 ml TFA, 500 μ l Triisobutylsilan inkubiert (Abspaltung der Seitenschutzgruppen), 2 x in DMF und 1 x in Ethanol gewaschen und getrocknet.

Danach wurde Array 2 in Hybridisierungslösung ($d(T)_{16}$ 32 P γ ATP) für 30' bei RT inkubiert und gewaschen. Die Membran wurde dann über Nacht auf einem Phos-phorimager-Screen exponiert. Es zeigte sich das in Fig. 3a gezeigte Bild.

Die Membran wurde anschließend gewaschen und zusätzlich in Hybridisierungslösung ($d(C)_{16}$ 32 P γ ATP) für 30' bei RT inkubiert, gewaschen und für 4 Tage auf einen Phosphorimager-Screen exponiert. Die Signale sind deutlich wie in Fig. 3b gezeigt.

Die Effizienz der ersten Kopplung kann anhand der Fluoreszenz-Intensität des ersten ankondensierten Bausteins ermittelt

werden. In diesem Fall wurde Fmoc-Lys(Dansyl)-OH als erster Baustein eingesetzt. Wird dieser Fluoreszenz-Label während der Synthese an bestimmten Punkten nur eingesetzt, kann über die relative Intensität die Kondensationsausbeute bestimmt werden. Es ergibt sich bei 353 nm (normale UV-Lampe) das in Fig. 3c gezeigte Bild. Hieraus läßt sich erkennen, daß die Verteilung der Spots punktuell stattfand und keine Kreuzkontamination erfolgt.

Patentansprüche

- 1) Durchflußeinrichtung mit mindestens dreiteiligem Aufbau (Teil I - III), wobei
 - Teil I nebeneinander angeordnete Bohrlöcher enthält, die an ihrer Unterseite jeweils durch einen Dichtring abgedichtet sind,
 - Teil II eine grobporige Membran; in einer 1. Vertiefung nebeneinander angeordnete Bohrlöcher, die jeweils durch einen Dichtring abgedichtet sind; und in einer 2. Vertiefung einen Saugkanal zum Anlegen eines Vakuums enthält,
 - Teil III in einer 1. Vertiefung nebeneinander angeordnete Bohrlöcher, die jeweils durch einen Dichtring abgedichtet sind, und mindestens einen Anschluß zum Anlegen eines Vakuums enthält.
- 2) Durchflußeinrichtung nach Anspruch 1, wobei sich zwischen Teil I und Teil II eine Synthesemembran, die zur Bindung von Polymeren befähigt ist, befindet.
- 3) Durchflußeinrichtung nach Anspruch 2, wobei die Synthesemembran funktionalisiert ist.
- 4) Durchflußeinrichtung nach Anspruch 2 oder 3, wobei die Synthesemembran aus Nylon, Polyamid, Cellulose, Polypropylen, PFTE, Polyolefin, Polyethylen oder Polystyrol, Polyvinylidenfluorid, Glasfiber, PVC, Polymethylpenten oder Polynorbornen-Copolymere ist.
- 5) Durchflußeinrichtung nach Anspruch 3 oder 4, wobei die Synthesemembran Hydroxyl-, Amino-, Amid-, Phosphat-, Alkyl-, Halogen-, Carboxyl-, Carbonyl-, Thio-,

Arylgruppen, Ethengruppen (z.B. Vinyl-, Vinyloxy-, Vinyl-oxycarbonyl sowie die entsprechenden reinen Thio- bzw. gemischten Thio-Analoga) oder Ethingruppen aufweist.

- 6) Durchflußeinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei Teil III zwei Anschlüsse zum Anlegen von Vakuum aufweist.
- 7) Durchflußeinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die grobporige Membran in Teil II aus Polyethylen, Polypropylen, PFTE oder Delrin besteht.
- 8) Durchflußeinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Durchflußeinrichtung aus einem inerten Material aufgebaut ist.
- 9) Durchflußeinrichtung nach Anspruch 8, wobei das inerte Material Delrin, PTFE oder keramisches Material ist.
- 10) Verwendung der Durchflußeinrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zum Binden von Polymeren an Membranoberflächen.
- 11) Verwendung nach Anspruch 10, wobei es sich um den Aufbau von membrangebundenen Molekülbibliotheken handelt.
- 12) Verwendung nach Anspruch 10 oder 11, wobei die Polymeren bzw. Molekülbibliotheken DNA, RNA, Aminosäuren, Peptide, Proteinen, Nukleinsäureanaloga umfassen.



Syntheseblock

Teil I: 16 x 24 (384) durchgehende Bohrlocher ca 3 mm Durchmesser

Teil II: 16 x 24 (384) durchgehende Bohrlocher ca 3-0,5 mm Durchmesser

Teil III: Vakuumkammer

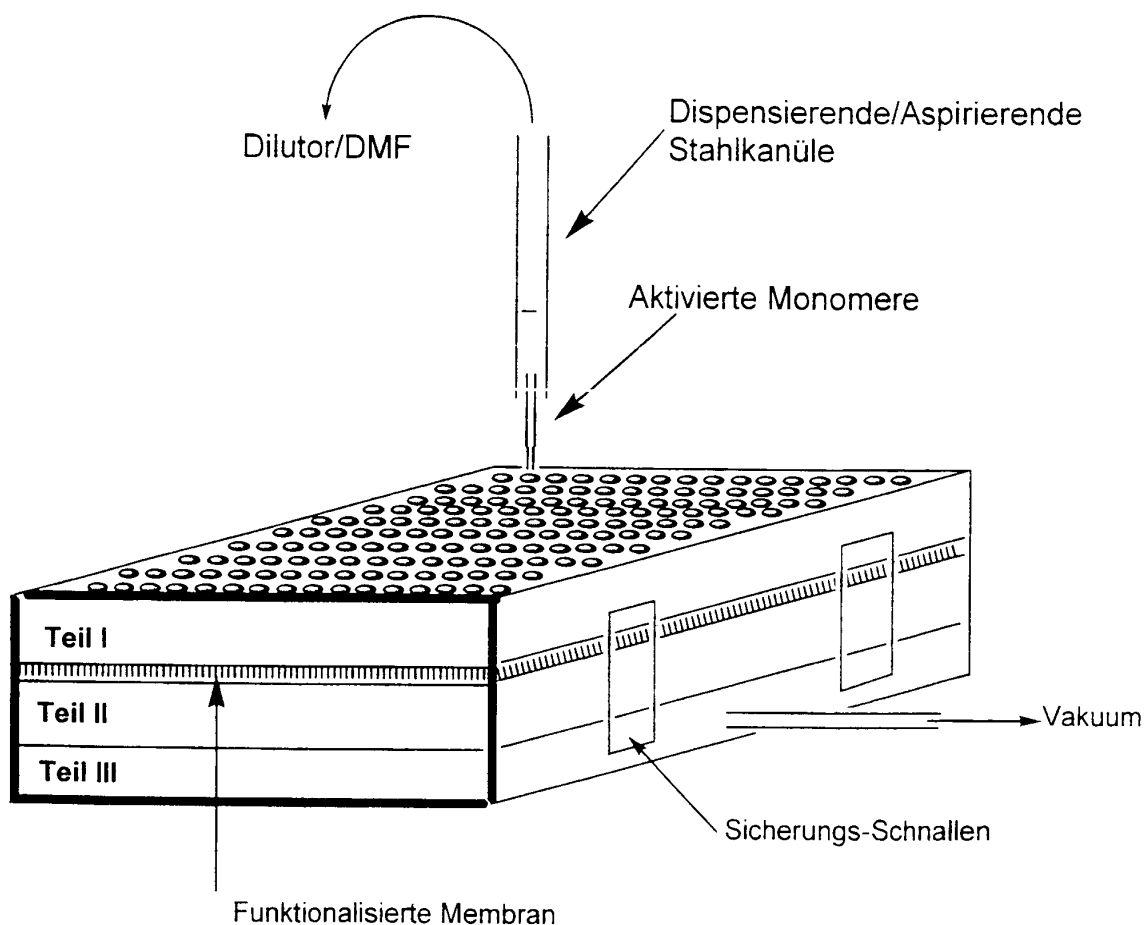
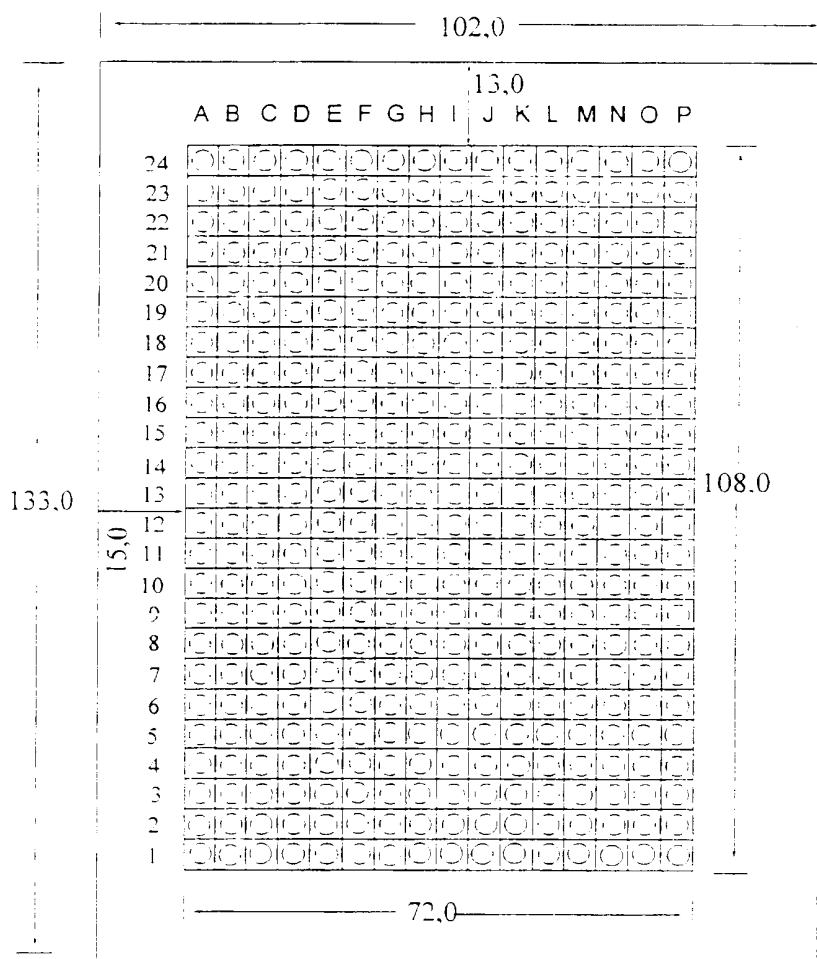


Fig. 1

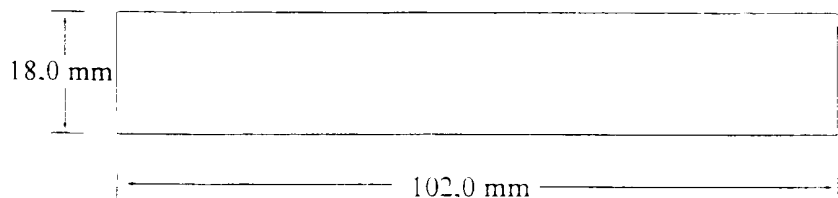


Syntheseblock (16x24=384) Teil I Aufsicht



Aufsicht:

- Bohrloch Oberseite
3,00 mm
Durchmesser



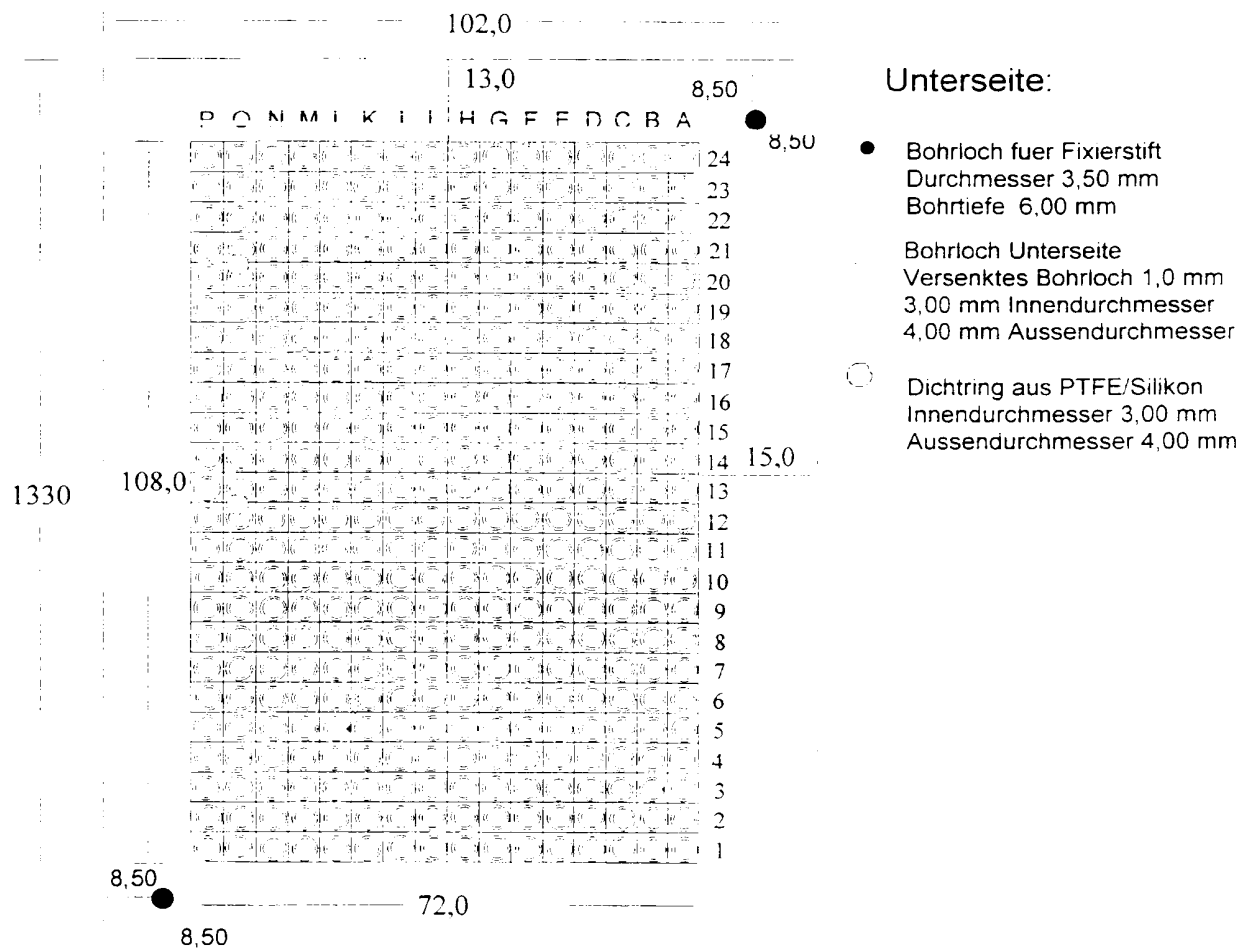
Seitenansicht:

Alle Angaben in mm; bei 3,0 mm Aussendurchmesser ergibt sich ein seitlicher Abstand von insgesamt $72 - 48 = 24$ mm bzw. $108 - 72 = 36$ mm also $24/16 = 36/24 = 1,50$ mm Abstand von Aussenkante Bohrung 1 zu Bohrung 2; auf der Unterseite mit 3,8-4,0 mm versenktem Bohrdurchmesser ist der Abstand 0,7- 0,5 mm.

Fig. 2a



Syntheseblock (16x24=384) Teil I Unterseite



Alle Angaben in mm

Fig. 2b



**Syntheseblock (16x24=384) Teil I Unterseite
Bohrloch vergrößert**

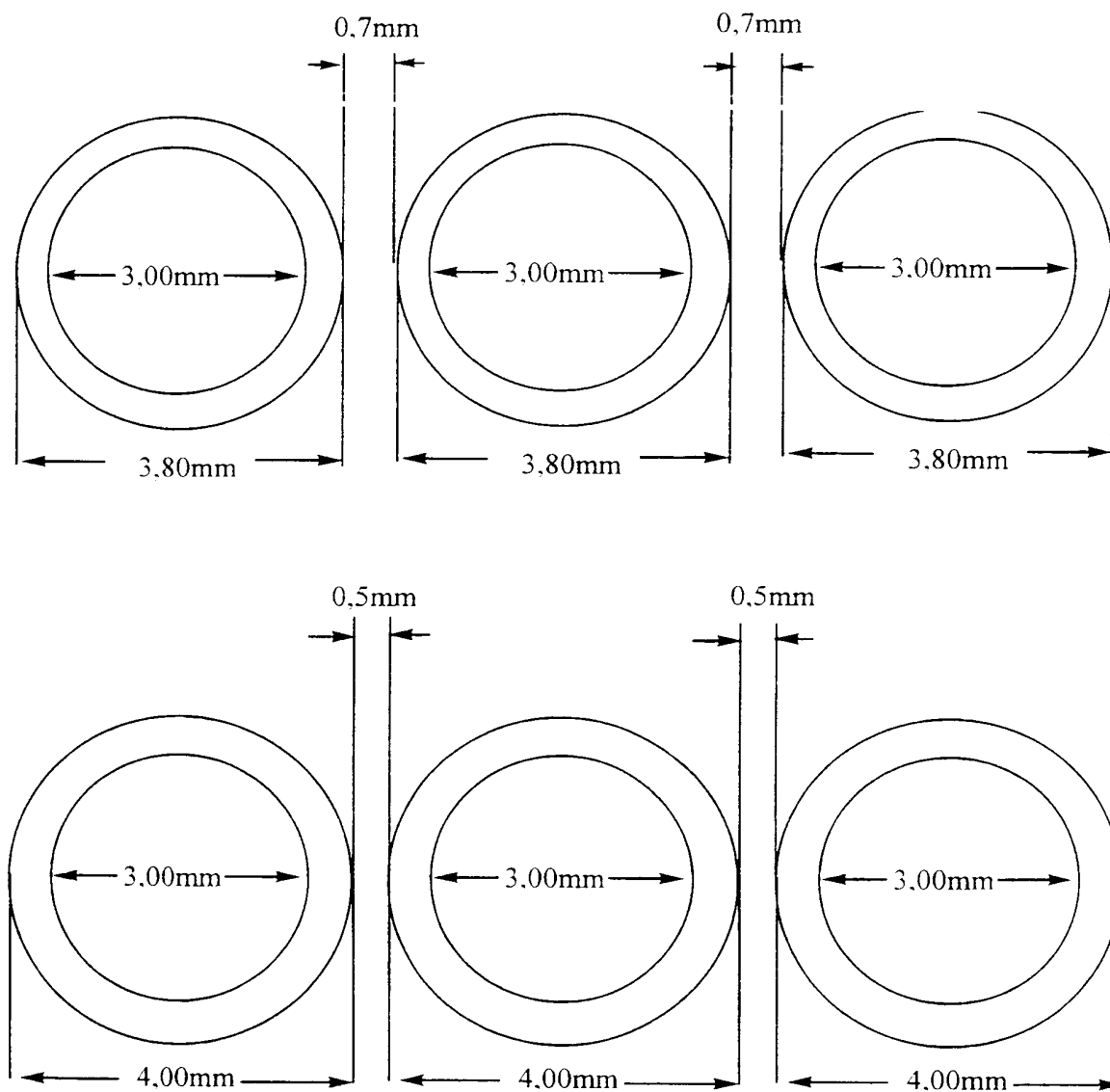


Fig. 2c



Durchflußsyntheseblock Prototyp II Teil II-Aufsicht

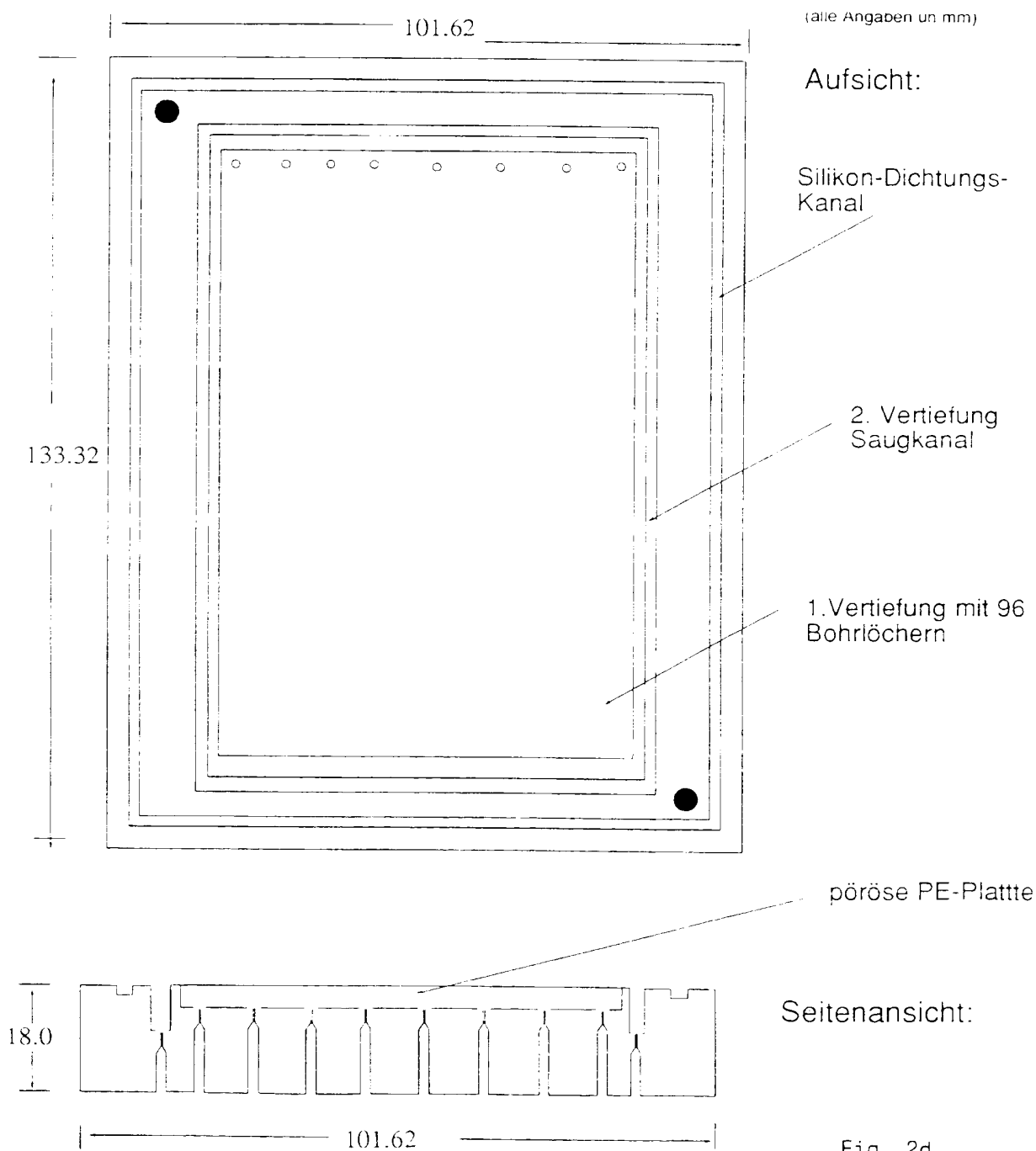


Fig. 2d



6/7

Durchflußsyntheseblock Prototyp II Teil III-Aufsicht

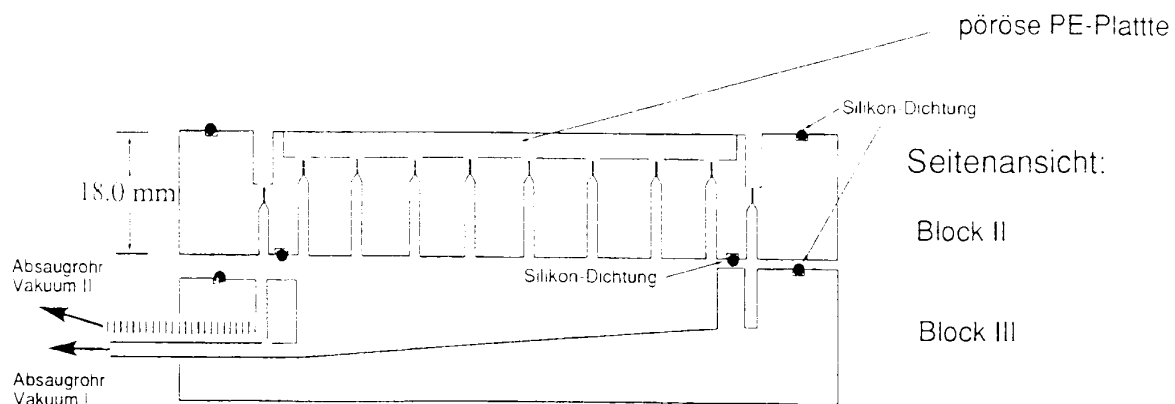
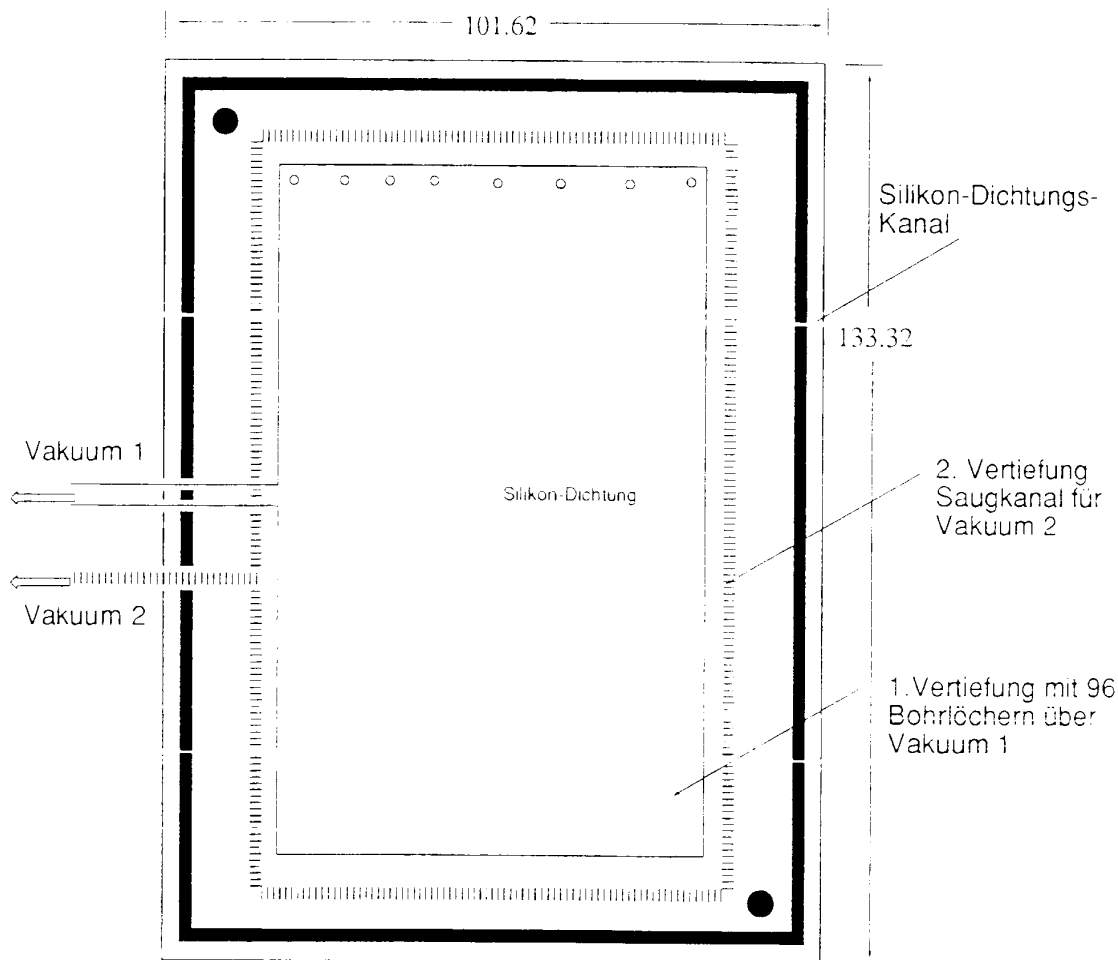
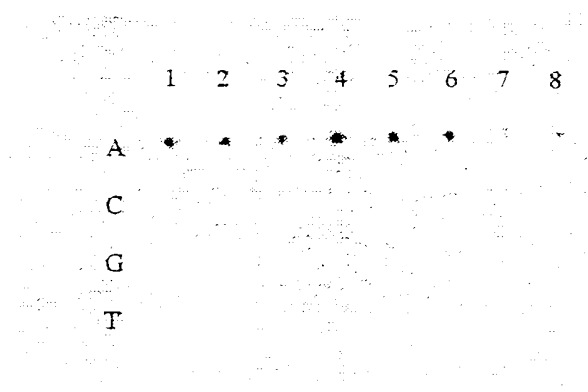
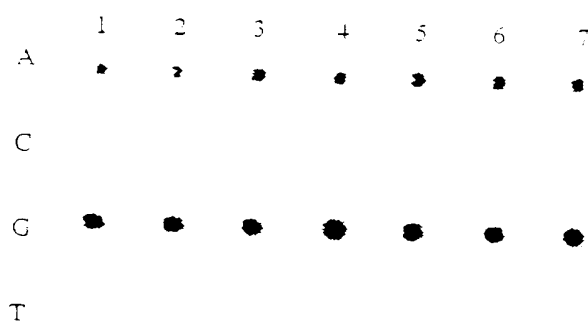


Fig. 2e



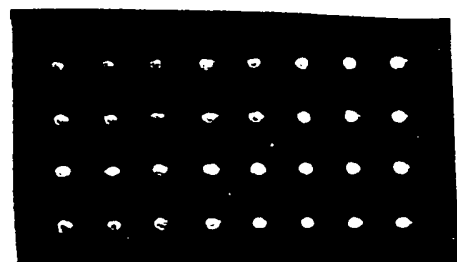


(a)



(b)

Die Spalte 8 wurde versehentlich nicht detektiert!



(c)

Fig. 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat I Application No
PCT/DE 00/00365

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 B01J19/00 B01L3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 B01J B01L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, COMPENDEX, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | US 5 108 603 A (SCHUETTE MICHAEL W) 28 April 1992 (1992-04-28) the whole document --- | 1-12 |
| A | GB 2 246 081 A (BIO RAD LABORATORIES) 22 January 1992 (1992-01-22) page 4, line 5 -page 6, line 19; figure 1 --- | 1-12 |
| A | US 4 493 815 A (FERNWOOD GEORGE G ET AL) 15 January 1985 (1985-01-15) the whole document --- | 1-12 |
| A | US 5 624 815 A (EVANS CHRISTOPHER T ET AL) 29 April 1997 (1997-04-29) column 5, line 50 -column 6, line 10; figure 1 --- -/-- | 1-12 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 June 2000

Date of mailing of the international search report

27/06/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Veefkind, V

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
PCT/DE 00/00365

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | US 4 990 442 A (DEL CAMPO G B) 5 February 1991 (1991-02-05) abstract; claims 1-26; figures 1,2 ----- | 10-12 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat Application No
PCT/DE 00/00365

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|---|--|
| US 5108603 A | 28-04-1992 | NONE | |
| GB 2246081 A | 22-01-1992 | US 5141719 A CA 2043633 A,C DE 4123874 A FR 2664825 A IT 1250493 B JP 4227032 A | 25-08-1992 19-01-1992 23-01-1992 24-01-1992 08-04-1995 17-08-1992 |
| US 4493815 A | 15-01-1985 | CA 1210309 A DE 3425762 A GB 2143946 A,B JP 60043377 A | 26-08-1986 14-02-1985 20-02-1985 07-03-1985 |
| US 5624815 A | 29-04-1997 | AT 135050 T AU 3761993 A BR 9306104 A CA 2131090 A DE 69301725 D DE 69301725 T DK 631634 T EP 0631634 A ES 2083853 T FI 944340 A WO 9319199 A GR 3019409 T JP 7509120 I NO 943477 A NZ 249934 A | 15-03-1996 21-10-1993 18-11-1997 21-09-1993 11-04-1996 25-07-1996 24-06-1996 04-01-1995 16-04-1996 19-09-1994 30-09-1993 30-06-1996 12-10-1995 19-09-1994 24-06-1997 |
| US 4990442 A | 05-02-1991 | IT 1206777 B US 5202432 A | 03-05-1989 13-04-1993 |



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/00365

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 B01J19/00 B01L3/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B01J B01L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, COMPENDEX, INSPEC

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A | US 5 108 603 A (SCHUETTE MICHAEL W) 28. April 1992 (1992-04-28) das ganze Dokument --- | 1-12 |
| A | GB 2 246 081 A (BIO RAD LABORATORIES) 22. Januar 1992 (1992-01-22) Seite 4, Zeile 5 -Seite 6, Zeile 19: Abbildung 1 --- | 1-12 |
| A | US 4 493 815 A (FERNWOOD GEORGE G ET AL) 15. Januar 1985 (1985-01-15) das ganze Dokument --- | 1-12 |
| A | US 5 624 815 A (EVANS CHRISTOPHER T ET AL) 29. April 1997 (1997-04-29) Spalte 5, Zeile 50 -Spalte 6, Zeile 10; Abbildung 1 --- | 1-12 |
| -/-- | | |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. Juni 2000

Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

27/06/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Veefkind, V

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen
PCT/DE 00/00365

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|--|--------------------|
| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| A | US 4 990 442 A (DEL CAMPO G B) 5. Februar 1991 (1991-02-05) Zusammenfassung; Ansprüche 1-26; Abbildungen 1,2 ----- | 10-12 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. Aktenzeichen

PCT/DE 00/00365

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| US 5108603 A | 28-04-1992 | KEINE | |
| GB 2246081 A | 22-01-1992 | US 5141719 A | 25-08-1992 |
| | | CA 2043633 A,C | 19-01-1992 |
| | | DE 4123874 A | 23-01-1992 |
| | | FR 2664825 A | 24-01-1992 |
| | | IT 1250493 B | 08-04-1995 |
| | | JP 4227032 A | 17-08-1992 |
| US 4493815 A | 15-01-1985 | CA 1210309 A | 26-08-1986 |
| | | DE 3425762 A | 14-02-1985 |
| | | GB 2143946 A,B | 20-02-1985 |
| | | JP 60043377 A | 07-03-1985 |
| US 5624815 A | 29-04-1997 | AT 135050 T | 15-03-1996 |
| | | AU 3761993 A | 21-10-1993 |
| | | BR 9306104 A | 18-11-1997 |
| | | CA 2131090 A | 21-09-1993 |
| | | DE 69301725 D | 11-04-1996 |
| | | DE 69301725 T | 25-07-1996 |
| | | DK 631634 T | 24-06-1996 |
| | | EP 0631634 A | 04-01-1995 |
| | | ES 2083853 T | 16-04-1996 |
| | | FI 944340 A | 19-09-1994 |
| | | WO 9319199 A | 30-09-1993 |
| | | GR 3019409 T | 30-06-1996 |
| | | JP 7509120 T | 12-10-1995 |
| | | NO 943477 A | 19-09-1994 |
| | | NZ 249934 A | 24-06-1997 |
| US 4990442 A | 05-02-1991 | IT 1206777 B | 03-05-1989 |
| | | US 5202432 A | 13-04-1993 |



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

| | | |
|---|---|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts K 2794 Wd | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5 | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/DE 00/ 00365 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 04/02/2000 | (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 05/02/1999 |
| Anmelder DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM | | |

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 1

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☒ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 B01J19/00 B01L3/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B01J B01L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, COMPENDEX, INSPEC

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A | ✓ US 5 108 603 A (SCHUETTE MICHAEL W) 28. April 1992 (1992-04-28) das ganze Dokument | 1-12 |
| A | ✓ GB 2 246 081 A (BIO RAD LABORATORIES) 22. Januar 1992 (1992-01-22) Seite 4, Zeile 5 -Seite 6, Zeile 19; Abbildung 1 | 1-12 |
| A | ✓ US 4 493 815 A (FERNWOOD GEORGE G ET AL) 15. Januar 1985 (1985-01-15) das ganze Dokument | 1-12 |
| A | ✓ US 5 624 815 A (EVANS CHRISTOPHER T ET AL) 29. April 1997 (1997-04-29) Spalte 5, Zeile 50 -Spalte 6, Zeile 10; Abbildung 1 | 1-12 |
| | --- -/- | |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. Juni 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27/06/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo.nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Veefkind, V



C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie ^o | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------------------|---|--------------------|
| A | <p>✓ US 4 990 442 A (DEL CAMPO G B) 5. Februar 1991 (1991-02-05) Zusammenfassung; Ansprüche 1-26; Abbildungen 1,2 -----</p> | 10-12 |



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 00/00365

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|---|--|
| US 5108603 | A | 28-04-1992 | NONE | |
| GB 2246081 | A | 22-01-1992 | US 5141719 A CA 2043633 A,C DE 4123874 A FR 2664825 A IT 1250493 B JP 4227032 A | 25-08-1992 19-01-1992 23-01-1992 24-01-1992 08-04-1995 17-08-1992 |
| US 4493815 | A | 15-01-1985 | CA 1210309 A DE 3425762 A GB 2143946 A,B JP 60043377 A | 26-08-1986 14-02-1985 20-02-1985 07-03-1985 |
| US 5624815 | A | 29-04-1997 | AT 135050 T AU 3761993 A BR 9306104 A CA 2131090 A DE 69301725 D DE 69301725 T DK 631634 T EP 0631634 A ES 2083853 T FI 944340 A WO 9319199 A GR 3019409 T JP 7509120 T NO 943477 A NZ 249934 A | 15-03-1996 21-10-1993 18-11-1997 21-09-1993 11-04-1996 25-07-1996 24-06-1996 04-01-1995 16-04-1996 19-09-1994 30-09-1993 30-06-1996 12-10-1995 19-09-1994 24-06-1997 |
| US 4990442 | A | 05-02-1991 | IT 1206777 B US 5202432 A | 03-05-1989 13-04-1993 |

